H. Otto und R. Zettelbach

Diss Erlangen

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. E. MÜLLER

Hämosiderose von Leber und Milz bei Silikosen*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen/Nürnberg

vorgelegt von
Rudolf Rettelbach
aus Erlangen

*D 29

Referent: Privatdozent Dr. H. OTTO
Correferent: Professor Dr. E. MÜLLER
Dekan: Professor Dr. A. WINDORFER

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 9. 1962

V.

Hämosiderose von Leber und Milz bei Silikosen*

Von

H. Otto und R. Rettelbach**

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. E. Müller

Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle im Text

(Eingegangen am 18. Januar 1961)

*Die Arbeit wurde mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

** D 29.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die immer häufigere Anwendung der diagnostischen Leberpunktion hat den Leberzylinder zu einem alltäglichen Einsendungsgut werden lassen. Seine Beurteilung erfordert neben der Berücksichtigung der geweblichen Architektur auch häufig eine kritische Stellungnahme zu zellulären Speicherungsprozessen verschiedenster Art und Ätiologie. Besonders umstritten und unsicher ist dabei die Rolle von Pigmentablagerungen mit positiver Eisenreaktion, und zwar sowohl in Form der Speicherung bei normalem übrigem Befund als auch in Form der massiven Eisenpigmentablagerungen bei mehr oder weniger weit fortgeschrittenen Architekturumbauten. Hier hat sich in letzter Zeit die Beurteilung zum Teil grundlegend geändert, insofern, als Ursache und Wirkung zum Beispiel bei der Hämochromatose genau umgekehrt beurteilt werden wie früher. Gegen die Darstellung (Lit. bei 29 und 37), daß die Eisenpigmentablagerung der Zelle schade, haben eine Reihe von Autoren Stellung genommen (12, 39; ausf. Lit. bei 38). Nachdrücklich hat Gedigk (6) eine Zellschädigung durch vermehrtes Fe-Pigment abgelehnt. Rübsaamen und Frangenberg (30)

haben schließlich gewichtige und überzeugende Argumente vorgebracht, die es fraglich erscheinen lassen, ob es ein morphologisch klar zu umreißendes Krankheitsbild der „idiopathischen Hämochromatose" überhaupt gibt. Die Untersuchungen von Rübsaamen und Frangenberg geben jedenfalls weder nach der Art und der sehr unterschiedlichen Intensität der Eisenpigmentablagerungen bei verschiedensten zirrhotischen Umbauprozessen noch nach der morphologischen Einordnung der von ihnen untersuchten eisenspeichernden Zirrhosen eine Berechtigung dazu. Entscheidendes Argument gegen die ursächliche Rolle der Eisenpigmentablagerungen für den zirrhotischen Umbau sind schließlich besonders die Fälle massivster Transfusionssiderosen, die auch nach Jahrzehnten noch keine Tendenz zum zirrhotischen Umbau haben erkennen lassen. Zur Beurteilung der Dignität von Eisenpigmentablagerungen im allgemeinen und zur Stütze der von Rübsaamen und Frangenberg vertretenen Auffassung über die sekundäre Bedeutung der Eisenspeicherung bei zirrhotischem Leberumbau soll in vorliegender Arbeit auf die Häufigkeit einer allgemeinen Hämosiderose bei Porzellanstaublungenfällen aufmerksam gemacht werden. Zur Verfügung standen etwa 80 Silikosefälle aller Schweregrade aus der oberfränkischen Porzellanindustrie. Die Eignung dieses Beobachtungsgutes für die vorliegende Fragestellung bedarf einer einführenden Begründung.

Den chemischen Nachweis beträchtlicher Eisenablagerungen in den Lungen von Silikotikern im allgemeinen und bei Porzellanstaublungenfällen im besonderen hat Gerstel (9) erbracht. Der chemisch analysierbare Eisengehalt normaler Erwachsenenlungen (also im wesentlichen der Fe-Gehalt der Erythrocyten) beträgt im Durchschnitt 0,3 g, während der Eisengehalt von Staublungen bis über 5 g beträgt, berechnet als Fe_2O_3, das entspricht über 3,5 g Fe. Berücksichtigt man, daß normalerweise der gesamte Fe-Bestand eines Erwachsenen 5 bis 6 g beträgt, davon 3 bis 3,5 g Hämoglobineisen, so ergibt sich, daß in Porzellanstaublungen ebensoviel Fe abgelagert sein kann, wie normalerweise der Gesamtbestand des Blutes beträgt. Dabei kann für den Fall der Porzellanstaublunge eindeutig ausgeschlossen werden, daß es sich um exogen zugeführtes Fe handelt. Die Topik dieser aus dem Körperhaushalt stammenden Fe-Ablagerungen bei Porzellanstaublungen haben wir an anderer Stelle beschrieben (25). Zwei Arten der Bildung von Eisenpigmenten sind im wesentlichen zu unterscheiden: eine diffuse Fe-positive Eiweißimprägnation des staubspeichernden Granulationsgewebes und das Bild der Stauungslunge „en miniature" im Randwallgebiet des silikotischen Knötchens. Die diffuse Fe-Imprägnation wird als eine Reaktion aufgefaßt, die als eisenpositives

Eiweißdenaturat auch bei anderen Fremdkörpern und Partikeln beobachtet wird, mit besonderer Formprägung dieser eisenreichen Eiweißhüllen um nadelförmige Partikel, zum Beispiel bei den Asbestosiskörperchen. Die staubspeichernden „Herzfehlerzellen" im Randgebiet silikotischer Knötchen sind dagegen Ausdruck der lokalen hämodynamischen Blockadewirkung. Auf diese Weise kommt es bei schwereren Silikosen zu beträchtlichen Konzentrationen Fe-haltiger Pigmente in der Lunge. Im Zuge der Progredienz der silikotischen Veränderungen wird auch das Fe ständig wieder mobilisiert. Der silikotische Verschwielungsprozeß „schiebt das Eisen vor sich her". Die Fe-Ablagerungen bleiben aber nicht auf die Lunge beschränkt. Wir haben schon darauf hingewiesen (25), daß die erhaltenen Lymphknoten im Abstromgebiet der Lunge ziemlich regelmäßig eine ausgeprägte Uferzellhämosiderose zeigen (vgl. auch 20). Aber auch im Stromgebiet des großen Kreislaufs, besonders in den zur Eisenspeicherung disponierten Organen Milz und Leber, finden sich zum Teil beträchtliche Eisenablagerungen, auf die hinzuweisen lohnenswert erscheint.

UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

Leber und Milz von 83 Porzellanarbeitern mit Silikosen aller Schweregrade wurden histochemisch auf den Eisengehalt untersucht. 30 Fälle waren durch eine Tuberkulose kompliziert. Ausnahmslos war der klinische Verlauf zuverlässig zu übersehen, mit einer klinischen Silikoseanamnese von 5 bis über 25 Jahren. Das durchschnittliche Todesalter betrug 65 Jahre, die Arbeitsanamnese mit silikogener Staubexposition betrug in der Regel mehrere Jahrzehnte. Bezüglich einer Orientierung über durchschnittliche Dauer der Staubgefährdung, Erstberentungsalter, mittleres Lebensalter usw. wird auf (24) verwiesen. Von den 83 Staublungenfällen wurden ausgeschaltet:

1. Fälle ohne Silikose. Geringgradige Silikosen, auch ohne selbständigen Krankheitswert, wurden berücksichtigt.

2. Fälle mit zusätzlichen Erkrankungen, die von sich aus eine Hämosiderose verursachen können: Hämolysen, entzündliche Lebererkrankungen, Leukosen, maligne Geschwülste mit hochgradigen Kachexien u. a.

3. Fälle mit Arbeitsanamnesen, die auf eine eisenhaltige Staubexposition verdächtig sind, zum Beispiel Elektroschweißer, Metallschleifer.

4. Später als 2 Tage nach dem Tod obduzierte Leichen sowie über 2 Wochen lang in Formol fixierte Organe, bei denen der histologische Eisennachweis ungenau wird (16).

So blieben 75 verwertbare Fälle übrig. Bei 69 von ihnen konnte die Milz, bei 60 die Leber histologisch untersucht werden. Von mehreren Präparaten, die jeweils vom selben Paraffinblock geschnitten waren und deshalb nahezu deckungsgleiche Bilder ergaben, wurden die einen mit den üblichen histologischen Routinefärbungen (H. E., van Gieson), die anderen mit der Berliner-Blau-Reaktion gefärbt und miteinander verglichen. In einigen Fällen wurden vergleichsweise außerdem Präparate nach Turnbull gefärbt. Wesentliche Unterschiede zur Berliner-Blau-Reaktion ergaben sich

dabei nicht. Die Turnbull-Reaktion ist bei minimalen Eisenpigmentbefunden etwas empfindlicher, besonders bei Leberparenchymzellsiderosen. In manchen mit der Berliner-Blau-Reaktion völlig eisennegativen Präparaten findet man nach Turnbull-Färbung eine geringgradig positive Reaktion. Für die praktische Beurteilung einer Organsiderose erschien uns diese Differenz weniger interessant, zumal eine spurenhaft geringe Hämosiderose nicht unphysiologisch sein muß (38). Andererseits erschienen in Turnbull-Präparaten die Eisenablagerungen verschwommener, weniger scharf begrenzt. Zugleich ist bei der Berliner-Blau-Reaktion infolge größerer Unterschiede in der Farbintensität eine annähernd quantitative Abschätzung der Hämosiderinmenge leichter möglich, so daß wir ihr den Vorzug gaben. Die Menge des abgelagerten Hämosiderins wurde geschätzt. Unterschiede in der Ausprägung der Hämosiderose zeigten sich in der Zahl und Dichte der eisenreagierenden Einzelzellen, aber auch in der Intensität der Reaktion. Wir klassifizierten in geringe, mittelgradige und starke Hämosiderosen. Spurenweise positive Reaktionen wurden als negativ ausgewertet.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Milz: Die Hämosiderose der Milz ist bei Silikotikern ein relativ häufig anzutreffender Befund. Das Hämosiderin liegt praktisch nur in der roten Pulpa und in der Milzkapsel. In den Trabekeln ist es in wenigen Einzelfällen in spärlicher Form, in den Follikeln überhaupt nicht zu sehen. In den Retikulum- und Uferzellen der roten Pulpa finden sich die Eisenpigmente als feinkörnige bis grobschollige, stets intrazelluläre Ablagerungen (Abb. 1). Die Farbintensität bei der Berliner-Blau-Reaktion ist sehr verschieden stark und reicht vom zarten Blaugrün bis zum fast opaken Schwarzblau. Grobe Hämosiderinschollen liegen in entsprechend vergrößerten Zellen. Oft sind die Eisenpigmente schon in der H.E.-Färbung als bernsteingelbe bis dunkelbraune Schollen zu erkennen, umgekehrt zeigen aber längst nicht alle derart in H.E.-Präparaten imponierenden Gebilde eine positive Eisenreaktion. Die Beurteilung dieser Hämosiderose ist deshalb nur aus spezifischen Eisenreaktionen möglich. Die hämosiderinspeichernden Zellen liegen in Inseln oder Straßen beieinander, zwischen größeren hämosiderinfreien Pulpaarealen, so daß sie bei Lupenvergrößerung als tintenspritzerartige Flecken über die Milz verteilt erscheinen (Abb. 2). Manchmal liegt das Hämosiderin vermehrt in subkapsulären Pulparäumen; selten bildet es peritrabekuläre Säume. Bei schweren akuten Stauungsmilzen findet man das Hämosiderin nicht in den mit Erythrocyten strotzend gefüllten Pulpaanteilen, sondern eher in den von der Stauung weniger betroffenen Gebieten. Der Stärkegrad der Hämosiderose ist sehr unterschiedlich. Bei starker Hämosiderose erscheint das Präparat schon bei Betrachtung mit dem unbewaffneten Auge bläulich. Mikroskopisch speichern ausgedehnte konfluierende Areale der

Abb. 1

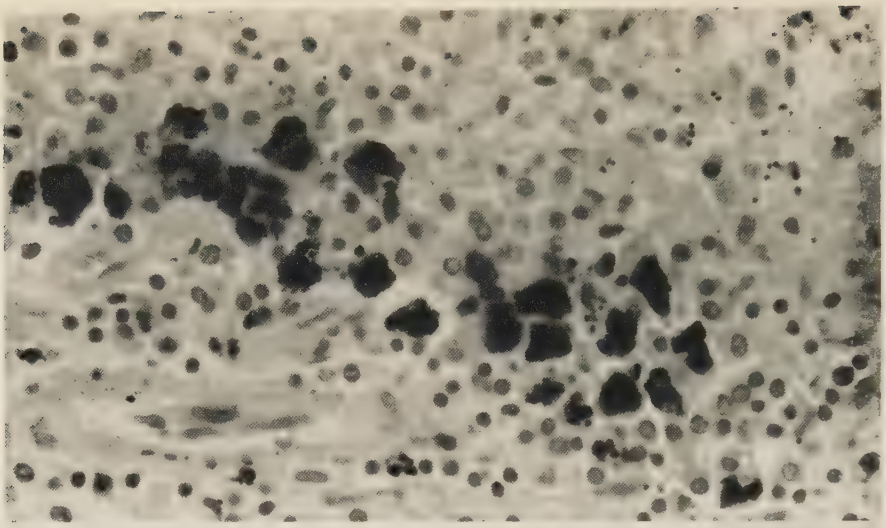

Abb. 2

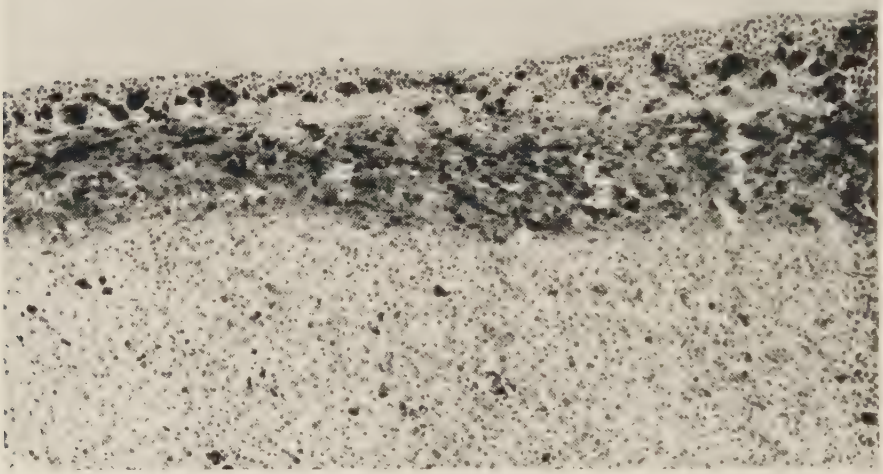

Abb. 1. Gruppe hämosiderinspeichernder Milzretikulumzellen. Berliner-Blau-Reaktion = schwarz. Vergr. etwa 300fach.

Abb. 2. Ausgeprägte Hämosiderose der Milzkapsel, gering bis mittelgradige Hämosiderose der angrenzenden roten Pulpa.

roten Pulpa massiv Eisen. Das Bild entspricht etwa dem einer hämolytisch bedingten Hämosiderose. Bei mittelgradiger Siderose sind blaugefärbte Zellgruppen immer wieder zu sehen, aber nicht auffallend häufig. Dazwischen sind ausgedehnte Areale völlig hämosiderinfrei. Bei geringer

Hämosiderose fanden wir nur noch mehr oder weniger isoliert liegende hämosiderotische Zellen und Zellgruppen beim sorgfältigen Durchmustern des Präparates. In der Milzkapsel sind die Eisenablagerungen meist auf einzelne Areale beschränkt. Spindelige Bindegewebszellen, oft mit kaum erkennbarem Kern, sind diffus oder feinkörnig mit Hämosiderin beladen. Diese Hämosiderose bevorzugt (Abb. 2) die hilusnahe Kapsel und hier besonders pathologische Kapselverdickungen und die Winkel der Trabekelabgänge. Auch hier ist die Intensität der Hämosiderose sehr unterschiedlich. Ausgeprägte Kapselsiderosen gehören in der Regel schon zum makroskopischen Sektionsbefund einer Silikose: Die konkave Milzfläche um den Hilus läßt dann eine ausgeprägte blauschwarze, mitunter auch leicht ins Grünliche gehende flächenhafte Verfärbung erkennen. In typischen Fällen entspricht hier der Farbton der Milzkapsel dem der Pleura bei ausgeprägter Pleurasilikose oder der Schnittfläche silikotischer Knötchen.

Häufigkeit und Intensität der Milzsiderosen und Verteilung auf die Schweregrade der Silikosen

Von 69 Silikotikermilzen zeigten 41, das sind 60%, eine Hämosiderose. Deren Aufgliederung auf die verschiedenen Schweregrade der reinen und mit Tuberkulosen kombinierten Silikosen geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Vergleichende Auswertungen zeigen, daß das Ausmaß und die Häufigkeit der Hämosiderose weitgehend unabhängig von der Schwere der Silikose und dem Vorhandensein einer tuberkulösen Komplikation ist. Auch andere Unterschiede im Verlauf oder in der Ausprägung der Silikose zeigen keine statistische Häufung der Hämosiderose: Man findet im wesentlichen gleiche Werte bei verschiedenen Verschwielungsarchitekturen, bei verschieden stark ausgeprägter Begleittuberkulose, bei längerem oder relativ kurzem klinischem Verlauf, bei verschiedener Menge und Zusammensetzung der in der Lunge abgelagerten Staube. Immerhin läßt sich als wesentlicher Befund feststellen, daß bei Silikosen die Milz in mehr als der Hälfte aller Fälle eine Hämosiderose bis zu stärkster Ausprägung zeigt, ein Befund, auf den in der Literatur bislang noch nicht hingewiesen worden ist.

Leber: Zu unterscheiden ist die Hämosiderose der Sternzellen und der Leberepithelien. Die Leberepithelien speichern im Protoplasma feine Hämosideringranula (Abb. 3). Solche eisenspeichernden Zellen liegen meist in der Peripherie eines Teiles der Acini. Die abgelagerte Hämosiderinmenge ist verschieden. Bei starker Siderose ist das Bild dem einer

Tabelle

Stadium der Silikose	Zahl der Fälle				
	Milzsiderose				
	gesamt	starke	mittlere	geringe	keine
Fälle insgesamt	69 (100%)	19 (28%)	11 (16%)	11 (16%)	28 (40%)
Silikose ohne Tb	41 (100%)	12 (29%)	6 (15%)	7 (17%)	16 (39%)
Silikose mit Tb	28 (100%)	7 (25%)	5 (18%)	4 (14%)	12 (43%)
Silikose ohne Tb					
III	13	2	2	4	5
II–III	9	4	0	1	4
II	7	0	4	0	3
I–II, I	7	5	0	0	2
0-I	5	1	0	2	2
Silikose mit Tb					
III	9	4	1	2	2
II, II–III	9	2	1	1	5
I–II, I, 0-I	10	1	3	1	5

Hämochromatose ähnlich. In geringgradigen Fällen sind einzelne eisenhaltige Zellen und Zellgrüppchen über das Präparat verstreut. Besonders oft zeigen verfettete Leberparenchymzellen eine Hämosiderose. Acinozentrale Nekrosen bei Stauungslebern sind meist nicht hämosiderotisch. Die Kupfferschen Sternzellen sind an sich ein Bestandteil des RES und somit nach Herkunft und Funktion von den Leberepithelien verschieden. Trotzdem speichern sie meist gleichzeitig mit den Parenchymzellen Hämosiderin. Besonderheiten der Architektur und Lokalisation der Leberhämosiderose bei Silikosen lassen sich gegenüber Hämosiderosen anderer Genese nicht herausstellen.

Häufigkeit der Lebersiderose

Von 60 Silikotikerlebern speichern 13, das sind 21%, Hämosiderin im Parenchym und meist auch in den Kupfferschen Sternzellen. Ähnlich

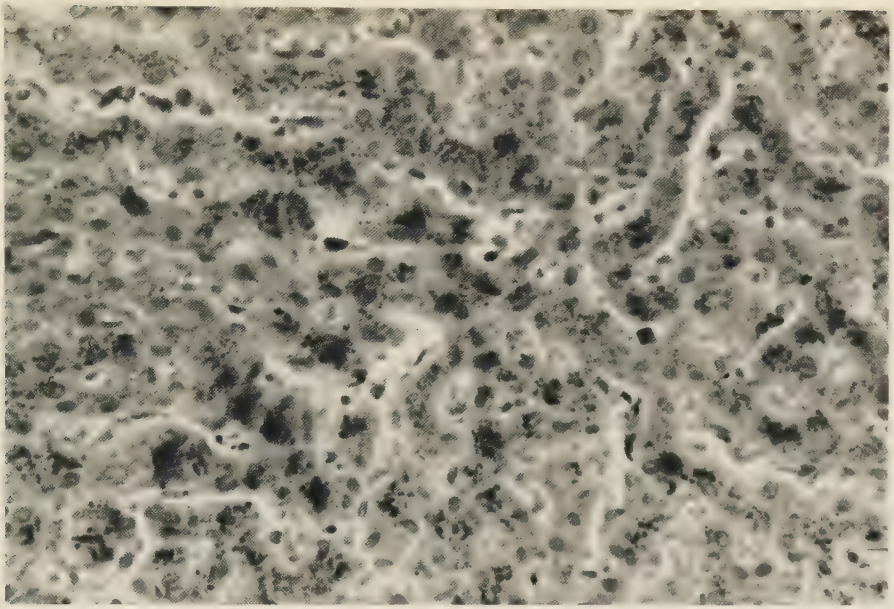

Abb. 3. Feinkörnige Hämosideringranula (schwarz) in den Leberepithelien

wie bei der Milzsiderose sind aber auch hier die Häufigkeit und Ausprägung der Hämosiderose von der Schwere und Verlaufsform der Silikose weitgehend unabhängig. Immerhin sei auch hier der Befund festgehalten, daß in fast einem Viertel der Fälle die Leber bei Silikosen eine ausgeprägte Eisenspeicherung zeigt, die gar nicht so selten das Ausmaß einer Hämochromatose erreicht.

Auffallend ist eine Häufung der Siderosen bei Leberschädigungen: Insgesamt speichern etwa bei der Hälfte aller Fälle von pathologischen Leberbefunden der Silikotiker die geschädigten Parenchymzellen Hämosiderin. Im einzelnen fanden wir unter unseren obduzierten Silikosen

unter 3 Stauungszirrhosen	1mal,
unter 4 Laennec-Zirrhosen	2mal,
unter 10 ausgeprägten diffusen Leberepithelverfettungen vom Typ der Alkoholikerleber	5mal

eine deutliche Hämosiderose der Leberepithelien.

DISKUSSION

Das Ergebnis der Untersuchungen ist zunächst der Hinweis auf ein gehäuftes Auftreten der Hämosiderose bei Silikotikern: 60% Milz- und 21% Lebersiderosen, zum Teil mit massiver Eisenablagerung.

Diese Hämosiderose ist offensichtlich eine direkte Folge der Silikose. Bei allen Umständen, die ohne eine Silikose zu einer Hämosiderose führen könnten, haben wir den Fall für die vorliegende Untersuchung unberücksichtigt gelassen: therapeutische parenterale Eisenzufuhren, Bluttransfusionen, Fälle mit interkurrenten zur Eisenspeicherung disponierenden Erkrankungen, eisenstaubexponierter Arbeitsanamnese u. a. Ebenso scheidet die bei Silikosen mit Rechtsinsuffizienz mögliche Pfortaderstauung mit Ausbildung einer Stauungsmilz und Stauungsleber als lokale Ursache aus, jedenfalls bei der Milzpulpa- und Leberhämosiderose: Die nicht silikosebedingten Stauungsmilzen zeigen nicht gehäufte Eisenpigmente, abgesehen von den hier uninteressanten periarteriellen Kalk-Eiseninkrustationen (17, 18). Offensichtlich hängt die Milz- und Lebersiderose mit der Abschwemmung von hämosiderinähnlichen Fe-Pigmenten aus der Lunge zusammen. Färberische Unterschiede dieser Fe-Pigmente bei Silikotikern gegenüber „echtem" Hämosiderin konnten wir nicht nachweisen. Man findet nun zwar bei vitienbedingten Stauungslungen trotz reichlicher Herzfehlerzellen mit Hämosiderinablagerung üblicherweise keine gehäuften Hämosiderosen der Organe des großen Kreislaufs (1, 38). Rechenberger und Schairer wiesen im Gegenteil bei Vitien mit brauner Induration eine Eisenentspeicherung von Milz und Leber nach. Ein weiteres ursächliches Moment für die allgemeine Hämosiderose der Silikotiker ist deshalb wahrscheinlich noch neben der Tatsache der Eisenpigmentimprägnation der Lunge die beschriebene ständige Mobilisation dieses Eisens in der Lunge durch das Fortschreiten des silikotischen Verschwielungsprozesses (25). Einen ähnlichen Vorgang der Generalisation einer zunächst lokal freigewordenen Eisenpigmentablagerung hat Giese bei Kachexien beschrieben: Das Eisen der eingeschmolzenen Muskulatur wird zunächst lokal als Myosiderin abgelagert. Erst bei weiterem Abbau kommt es zur Mobilisation und zur allgemeinen Organsiderose (11).

Über die Ursache und die Dynamik der Hämosiderose bei Silikosen haben wir folgende Vorstellung: Fe wird regelmäßig bei Silikosen in der Lunge abgelagert, und zwar sowohl mit diffuser Imprägnation des staubspeichernden Granulationsgewebes als auch in staubspeichernden Alveolardeckzellen im Randgebiet des silikotischen Knötchens (Bild der Stauungslunge en miniature). Die im Tierexperiment außerhalb der Lunge an anderen Körperstellen erzeugten silikotischen Granulome zeigen übrigens keine Eisenpigmentation (23, 34). Die Fe-Ew-Verbindungen der Lunge unterscheiden sich histochemisch nicht von Hämosiderin, sie entstammen zweifellos dem Körperhaushalt. Da der als Fe_2O_3 mit bis zu 5 g berechnete Eisengehalt der Porzellanstaublungen auf Hämosiderin umzurechnen ist,

ergeben sich mengenmäßig recht erhebliche Ablagerungen in der Größenordnung bis 10 g. Eine anschauliche Vorstellung über die Intensität der Fe-Ablagerungen liefert eine Berliner-Blau-Reaktion an einer 2 bis 3 mm dicken Scheibe einer Silikoselunge. Die übliche blauschwarze Farbe der Silikoseschwielen ist unseres Erachtens nicht durch den Staub bedingt (der Staub aus Porzellanstaublungen ist nach der chemischen Rückgewinnung reinweiß oder leichtgelblich wie das Rohmaterial), sondern durch dessen sekundäre Eisenimprägnation. Möglicherweise ist auch die schattenbildende Eigenschaft der silikotischen Schwielen im Röntgenbild zum Teil auf deren Eisengehalt zurückzuführen; ist doch schon eine ausgeprägte Stauungspigmentation der Lunge, vor allem bei ungleicher Verteilung, im Röntgenbild zu erkennen (38). Die Dynamik der Silikose bedingt eine ständige Verschiebung der besonders eisenreichen Kapselzone der silikotischen Knötchen; dabei wird das Eisen ständig wieder mobilisiert und zum Teil auch aus der Lunge abtransportiert. Eine erste Filterstation mit Ablagerung von Hämosiderin sind die Hiluslymphknoten, die – sofern das lymphatische Gewebe nicht selbst der silikotischen Verschwielung zum Opfer gefallen ist – in typischen Fällen eine ausgeprägte Uferzellhämosiderose zeigen (25). Ein Teil des Eisenpigments wird aber wieder dem Körperhaushalt zugeführt. Ob der Transport in Form physiologischer Transporteisenverbindungen erfolgt oder ob ein korpuskulärer Transport in Form unlöslicher Pigmentfragmente erfolgt, ist nicht sicher zu entscheiden. Daß Eisenpigmente zu physiologischem Körpereisen abgebaut werden können, zeigen unter anderem die Aderlaßtherapie der Hämochromatose (13, 14, 39) und der Pigmentabbau in der Perniciosatherapie (14). Dies wurde auch durch Versuche mit radioaktivem Eisen bewiesen (zit. bei 39). Selbst anorganisches Eisen ($FeCO_3$), das man im Tierversuch zwischen die Mesenterialblätter injiziert hatte, war in wenigen Tagen spurlos abgebaut (21). Von anderen Autoren wurde andererseits auch „unlösliches" Pigmenteisen im Körper beobachtet, für das ein Transport über physiologisches Plasmaeisen nicht mehr in Frage kommt (37, 38). In diesem Fall müßte ein zellulärer oder azellulärer korpuskulärer Transport aus der Lunge auf lymphogenem und hämatogenem Weg angenommen werden, wie er für den Transport von exogenem Staub und Rußteilchen bekannt ist (2, 4, 10, 22, 26, 29, 33). Möglicherweise bedingt dieser ständige Abtransport von Eisen aus der Lunge den relativ überhöhten Plasmaeisenspiegel mancher Silikotiker (5). Allerdings ist das Plasma kein Eisendepot; die in ihm enthaltenen Eisenmengen sind sehr gering (gesamt 6 mg) und so stoffwechselaktiv, daß sie täglich 8- bis 10mal umgesetzt werden (14). Die Plasmaeisenspiegelerhöhung ist also nicht

Ausdruck einer einfachen Überlastung der Transportfunktion, sie ist vielmehr als Verschiebung eines Fließgleichgewichtes aufzufassen. Auch bei Poliomyelitis bedingt das Freiwerden von Muskelzelleisen in der Phase der Muskeleinschmelzung eine Erhöhung des Serumeisenspiegels (14, 38). Das Eisen wird sowohl in der Milz als auch in der Leber gespeichert. Die Inkonstanz und die wechselnde Intensität sind vermutlich nicht durch verschieden starken Eisenpigmentabbau in der Lunge bedingt, man müßte sonst eine Konkordanz zu den verschiedenen Schweregraden und Verlaufsformen der Silikose finden. Vielmehr kann wahrscheinlich der Körper das abgebaute Pigment im einen Fall physiologisch verwerten oder, besser gesagt, aufbrauchen, im anderen Fall ist es in seiner Form oder Menge nicht zu bewältigen, überlastet den Stoffwechsel und muß, da es nicht ausgeschieden werden kann, als Hämosiderin abgelagert werden. Auch bei der Perniciosa ist die Organsiderose ein häufiger, aber durchaus inkonstanter Befund (11). Ebenso geht das Ausmaß der Hämosiderose bei hämolytischen Zuständen durchaus nicht immer der Intensität eines gleichzeitig auftretenden Icterus parallel (32, 38). Desgleichen ist beim Muskelabbau zwar die lokale Myosiderinmenge der abgebauten Muskelmasse etwa proportional, die gleichzeitige allgemeine Organsiderose aber sehr unterschiedlich und von der Menge des eingeschmolzenen Gewebes unabhängig (11). Daß die Milz von der Eisenpigmentation häufiger betroffen ist als die Leber, ist bei den meisten „symptomatischen" allgemeinen Hämosiderosen festzustellen (nicht dagegen bei der Hämochromatose). Dies hängt wohl damit zusammen, daß die Leber zwar vermehrt angebotenes Eisen als Hämosiderin speichern kann, dann aber wieder abbaut und das Eisen dem Körperstoffwechsel zuführt. Die geschädigte Leberzelle ist dagegen durch ihren gestörten Stoffwechsel zur physiologischen Verwertung des Eisens mindestens nicht mehr im gleichen Ausmaß befähigt wie die gesunde. Wir finden deshalb in unserem Material bei Zeichen einer Schädigung der Leberparenchymzellen (diffuse massive Verfettungen, Zirrhosen) in der Hälfte aller Fälle eine Hämosiderose; hier ist die statistische Häufigkeit der Lebersiderose bei Silikose dann bezeichnenderweise etwa gleich der Häufigkeit der Milzsiderose.

Zurückkommend auf die anfangs erwähnte Problematik der kritischen Bewertung von Eisenspeicherungsprozessen in der Leber, ist aus den vorliegenden Untersuchungen der Schluß zu ziehen, daß die gesunde Leberepithelzelle das offensichtlich über Jahrzehnte hinweg erhöhte Angebot von körpereigenen Eisenpigmenten zu speichern oder aber stoffwechselmäßig umzusetzen in der Lage ist. Für die Annahme einer Häufung von Leberzirrhosen bei Silikotikern haben wir keinerlei Anlaß. Wir

übersehen mit einwandfreier statistischer Auswertung auf Grund von Obduktionsbefunden etwa 200 selbst obduzierte Porzellanstaublungen und 700 Porzellanstaublungen anderer Obduzenten. Unter diesen Fällen fanden sich insgesamt (ohne Stauungszirrhosen) 14 Leberzirrhosen = 1,5%, darunter im einzelnen

10 Laennecsche Zirrhosen	= 1,1%,
3 posthepatitische Zirrhosen	= 0,33%,
1 Fettzirrhose	= 0,11%.

Die Häufigkeit der Leberzirrhosen im gesamten Sektionsmaterial anderer deutscher Autoren beträgt zwischen 1 und 4% (19), wobei noch das durchschnittlich höhere Todesalter und das männliche Geschlecht der Silikotiker beim Vergleich zu berücksichtigen ist. Der Fall einer durch die Silikose induzierten Hämochromatose mit Leberzirrhose ist uns auch bei einer darauf abgezielten Ermittlung nicht bekanntgeworden. Damit müssen wir ohne Einschränkungen die Ausführungen von Gedick sowie Rübsaamen und Frangenberg über die sekundäre Rolle der Eisenspeicherung bei verschiedenen Zirrhoseformen und sonstigen Leberschäden bestätigen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei Silikotikern findet man neben den bereits früher beschriebenen Eisenpigmentablagerungen am Rand der silikotischen Schwielen und in den Hiluslymphknoten auch relativ häufig eine Siderose in den Organen des großen Kreislaufes: in 60% der Fälle speichert die Milz, in 21% die Leber Hämosiderin.

2. Diese Hämosiderose wird mit der ständigen Mobilisation des in der Lunge abgelagerten Pigmenteisens in Zusammenhang gebracht. Färberisch unterscheidet sich das in Lungen, Lymphknoten, Milz und Leber abgelagerte Fe-Pigment nicht von Hämosiderin.

3. Häufigkeit und Ausprägung der Hämosiderose zeigen bei verschiedenen Stadien und Verlaufsformen der Silikose keine statistischen Unterschiede.

4. Die geschädigte Leber speichert gehäuft Hämosiderin. Dabei ist anzunehmen, daß der Leberschaden zur Eisenspeicherung disponiert und nicht umgekehrt die Eisenspeicherung die Zelle schädigt. Klinische Folgeerscheinungen dieser Eisenspeicherung bei Silikotikern sind nicht bekannt und unwahrscheinlich, Leberzirrhosen sind unter den Silikotikern nicht gehäuft.

LITERATUR

1. Ascenzi, A. und Marinozzi, V., La milza nei vizi congeniti di cuore. Arch. ital. Anat. e Istol. path. **28**, 591–626 (1954).
2. Beitzke, Über lymphogene retrograde Staubmetastasen. Verh. Dtsch. Ges. Path. **12**, 237–241 (1908).
3. Ceelen, W., Zum Staublungenproblem. Beitr. Silikoseforsch. **13**, 1951.
4. Christ, A., Staubmetastasen und Staubtransport bei Steinhauern. Frankf. Zschr. Path. **29**, 398 (1923).
5. Diesfeld, H. J., Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei den Staublungenträgern im Oberpfälzer Erzbergbau. Arch. Gewerbepath. **15**, 611–637 (1957).
6. Gedigk, P., Die funktionelle Bedeutung des Eisenpigmentes. Erg. allg. Path. **38**, 1–45 (1958).
7. — und Pioch, W., Über die Speicherung von Schwermetallverbindungen in mesenchymalen Geweben. Beitr. path. Anat. **116**, 124–148 (1956).
8. und Strauss, G., Zur formalen Genese der Eisenpigmente. Virchows Arch. **326**, 172–190 (1954).
9. Gerstel, G., Systematische Untersuchungen an Staublungen. IV. Teil: Über den Eisengehalt der Lungen... Arch. Gewerbepath. **10**, 616–673 (1941).
10. Giese, W., Die Atemorgane. In Lehrb. spez. path. Anat. II/3. Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin **1960**.
11. —, Myogene Siderose. Verh. Dtsch. Ges. Path. Tg. **1944**, Breslau, 151–156.
12. Granick, **1949**: Zit. bei 14.
13. Heilmeyer, L., Neuere Ergebnisse der Eisenstoffwechselforschung bei Hämochromatose. Dtsch. med. Wschr. **79**, 280–284 (1954).
14. — und Weissbecker, L., Funktion und Stoffwechsel der Schwermetalle. Hdb. Allg. Path. IV/2. Springer-Verlag **1957**.
15. Huebschmann-Pleiserhohn, P. Staubreinigung und Lungensilikose. Zbl. Path. **96**, 536–540 (1957).
16. Hueck, W., Pigmenteisenstudien. Beitr. path. Anat. **54**, 68–228 (1912).
17. Jäger, E., Über Stauungsmilz. Verh. Dtsch. Ges. Path. **26**, 334–342 (1931).
18. —, Milzbau und Kreislaufstörung. Virchows Arch. **299**, 531–572 (1937).
19. Kettler, L. H., In Kaufmann, Lehrb. spez. path. Anat. III 2. Berlin **1958**.
20. Leicher, F., Über Silikosis der mediastinalen Lymphknoten und ihre Komplikationen. Virchows Arch. **315**, 341–394 (1948).
21. Löblich, H. J., Koch, W., Söffge, K. H. und Nordmann, M., Die Resorption einverleibten Staubes. Beitr. Silikoseforsch. **50**, 1–10 (1957).
22. Lubarsch, O., In Hdb. spez. path. Anat. Hist. I/2. Berlin **1927**.
23. Neth, R., Zum Eisennachweis im silikotischen Granulom. Die Staublungenerkrankungen von K. W. Jötten und W. Klosterkötter. III, 173–175. Darmstadt **1958**.
24. Otto, H. und Breining, H., Die Silikose in der Porzellanindustrie (Bericht über die Auswertung von 723 Obduktionsfällen der Jahre 1945–1958). Heft 5 der Schriftenreihe „Die Berufskrankheiten in der keramischen und Glas-Industrie", hrsg. von der Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas-Industrie. Würzburg **1959**.
25. — und Maron, R., Zur Histologie der Eisenablagerungen bei Porzellinersilikosen. Arch. Gewerbepath. **17**, 117–126 (1959).
26. Ohkubo, S., Über Intravasation des anthrakotischen Pigmentes in die Blutgefäße der Lungen. Virchows Arch. **191**, 1 (1908).
27. Pribilla, W., Zit. bei 36.
28. Rechenberger, J. und Schairer, E., Über den Eisengehalt der Lunge bei Stauung. Zschr. exper. Med. **112**, 559–578 (1943).
29. Rotter, W. und Büngeler, W., In Kaufmann, Lehrb. spez. path. Anat. I/1. Berlin **1955**.
30. Rübsaamen, H. und Frangenberg, E., Eisenpigmentgehalt innerer Organe mit chronischen Lebererkrankungen. Beitr. path. Anat. **123**, 259–298 (1960).
31. Scheid, K. F., Über exogene und endogene Eisenablagerungen in der Lunge. Beitr. path. Anat. **88**, 224–240 (1932).

32. Schmidt, M. B., Störungen des Eisenstoffwechsels und ihre Folgen. Erg. allg. Path. **35**, 105–208 (1940).
33. Schmidtmann, M. und Lubarsch, O., In Hdb. spez. path. Anat. Hist. III/2. Berlin **1931**.
34. Schmidt-Matthiesen, H., Siliciumdioxyd und die reaktive Entstehung von Bindegewebe. Virchows Arch. **327**, 419–459 (1955).
35. Schneider, H., Über Siderose. Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz **7**, 142 145 (1957).
36. Schulten, Physiologie und Pathologie des Eisenstoffwechsels. Dtsch. med. Wschr. **78**, 117–120 (1953).
37. Schwietzer, C., Eiweißmangel als ätiologisches Moment der Hämochromatose. Dtsch. med. Wschr. **77**, 17–20 (1952).
38. Volland, W. und Pribilla, W., In Hdb. allg. Path. IV/2. Berlin-Göttingen-Heidelberg **1957**.
39. Wenderoth, H., Kritische Betrachtungen über das Hämosideroseproblem. Dtsch. med. Wschr. **79**, 572–574 (1954).

Herrn Privatdozenten Dr. H. OTTO
danke ich ergebenst für die Über-
lassung des Themas und die wohl-
wollende Beratung bei der Gestal-
tung der Arbeit.

Lebenslauf des Verfassers

Ich bin geboren am 11. Februar 1936 in Aschaffenburg als Sohn des damaligen Forstassessors Theodor Rettelbach, heute Oberregierungsforstrat in Erlangen, und seiner Ehefrau Dr. med. dent. Elisabeth Rettelbach, geb. Jacoby.

Nach vier Jahren Volksschule und nach Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Regensburg und Erlangen, legte ich im Juli 1956 in Erlangen die Reifeprüfung ab.

Ich begann anschließend an der Erlanger Universität mit dem Studium der Medizin. Nach fünf Semestern bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Von den folgenden sechs klinischen Semestern verbrachte ich das dritte an der Universität in Wien, die übrigen ebenfalls in Erlangen. Im Frühjahr 1962 legte ich an der Erlanger Universität das Medizinische Staatsexamen ab. Seit 17. August 1962 bin ich Medizinalassistent an der chirugischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kronach.

Ich beabsichtige eine fachärztliche Ausbildung anzustreben.